

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C09K 3/30, A61K 9/72		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/11495 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. August 1991 (08.08.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00177 (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Januar 1991 (31.01.91)		(74) Anwalt: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; A Patente, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).	
(30) Prioritätsdaten: P 40 03 272.8 3. Februar 1990 (03.02.90) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.	
(71) Anmelder (nur für AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEIL, Hans-Hermann [DE/DE]; Am Römer 2, D-6551 Gau-Bickelheim (DE). DAAB, Ottfried [DE/DE]; Schillerstraße 2a, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).			

(54) Title: NOVEL VEHICLE GAS MIXTURES AND THEIR USE IN MEDICAL PREPARATIONS**(54) Bezeichnung:** NEUE TREIBGASMISCHUNGEN UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN**(57) Abstract**

Novel advantageous vehicle gas mixtures contain two or more components, at least one of which is a partly fluorinated lower alkane, and may be used in medical preparations.

(57) Zusammenfassung

Neue vorteilhafte Treibgasmischungen enthalten zwei oder mehr Komponenten, von denen mindestens eine ein teilfluoriertes niederes Alkan ist und können in Arzneimittelzubereitungen Verwendung finden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Treibgasmischungen und ihre Verwendung in
Arzneimittelzubereitungen

Die Erfindung betrifft neue Treibgasmischungen, in denen als typischer Bestandteil teilfluorierte niedere Alkane wie 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan (TG 227) enthalten sind, die Verwendung dieser Treibgasmischungen in Arzneimittelzubereitungen, die zur Erzeugung von Aerosolen geeignet sind, sowie diese Arzneimittelzubereitungen selbst.

Aerosole von pulverförmigen (mikronisierten) Arzneistoffen werden vielfach in der Therapie, z.B. in der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen, eingesetzt. Soweit solche Aerosole nicht durch Zerstäuben des Arzneipulvers oder durch Versprühen von Lösungen erzeugt werden, benutzt man Suspensionen der Arzneistoffe in verflüssigten Treibgasen. Als solche dienen hauptsächlich Mischungen aus TG 11 (Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan) und TG 114 (1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), ggf. unter Zusatz von niederen Alkanen, etwa Butan, Pentan oder auch von DME (Dimethylether). Mischungen solcher Art sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift 1178975 bekannt.

Wegen ihres negativen Einflusses auf die Erdatmosphäre (Zerstörung der Ozonschicht, Treibhauseffekt) ist der Einsatz der Chlorfluorkohlenwasserstoffe zu einem Problem geworden, so daß nach anderen Treibgasen bzw. Treibgasmischungen gesucht wird, von denen die genannten negativen Wirkungen nicht oder wenigstens in geringerem Maß ausgehen.

Die Suche stößt jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, weil Treibgase, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, zahlreiche Kriterien zu erfüllen haben, die nicht leicht in Einklang miteinander zu bringen sind, etwa hinsichtlich Toxizität, Stabilität, Dampfdruck, Dichte, Löseverhalten.

Wie nun gefunden wurde, sind aus zwei oder mehr Komponenten bestehende Treibgasmischungen, die mindestens ein teilfluoriertes niederes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und Dimethylether enthalten, für den Einsatz in therapeutisch anwendbaren Zubereitungen besonders geeignet.

Als teilfluorierte niedere Alkane im Sinne der Erfindung eignen sich vor allem TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor- propan, TG 125 (Pentafluorethan), TG 134a (1,1,1,2,-Tetrafluorethan) und TG 152a (1,1-Difluorethan). Von den Alkanen kommen insbesondere Propan, Butan und Pentan, vorzugsweise die n-Verbindungen, in Betracht. Zur Optimierung der Eigenschaften des Treibgasgemischs können Zusätze der bisher hauptsächlich verwendeten Treibgase TG 11, TG 12 und TG 114 nützlich sein, weil sie eine relativ hohe Dichte aufweisen. Arzneimittelzubereitungen, die auf der Basis der neuen Treibgasmischungen hergestellt werden, enthalten neben dem Wirkstoff (z.B. in suspendierter Form) im allgemeinen einen für diese Zwecke gebräuchlichen oberflächenaktiven Stoff, etwa einen Ester eines Polyalkohols, etwa einen Sorbitanester mit höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, z.B. Sorbitantrioleat, oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure oder ein Phospholipid, etwa ein Lecithin. Der Hilfsstoff kann in der Mischung gelöst oder ungelöst vorliegen.

Um das Sedimentieren suspendierter Arzneistoffteilchen

hintanzuhalten, ist es günstig, solche Mischungen der verflüssigten Treibgase zu verwenden, deren Dichte sich nicht erheblich von der Dichte des suspendierten Stoffes unterscheidet. Jedoch sind auch Mischungen mit größeren Dichteunterschieden zwischen Arzneistoff und verflüssigtem Treibgasgemisch brauchbar. Es hat sich nämlich gezeigt, daß entmischte Suspensionen durch Schütteln leicht wieder im hier vorgeschlagenen Suspensionsmedium gleichmäßig verteilt werden können.

Die Mengenverhältnisse der einzelnen Mischungsbestandteile des Treibgases können in weiten Grenzen variiert werden. Der Anteil (jeweils in Gewichtsprozent) beträgt für TG 227 10 bis 99 %, für TG 125 20 bis 75 %, für TG 134a 20 bis 75 %, für TG 152a 25 bis 80 %. Die Mischung kann darüber hinaus 0 bis 50 % Propan und/oder Butan und/oder Pentan und/oder DME und 0 bis 25 % TG 11, TG 12 und/oder TG 114 enthalten. Innerhalb der genannten Grenzen werden die Bestandteile so gewählt, daß sich insgesamt 100 % ergeben. Bevorzugt sind Treibgasmischungen, die 30 bis 95 % TG 227 enthalten.

Der Anteil an suspendiertem Arzneistoff an der fertigen Zubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,005 bis 3 %, insbesondere 0,01 bis 2 %. Die oberflächenaktiven Stoffe werden in Mengen von 0,01 bis 10 %, vorzugsweise 0,05 bis 5 %, insbesondere 0,1 bis 3 % zugegeben (hier wie bei den Arzneistoffen sind Gewichtsprozent der fertigen Zubereitung angegeben). Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen dienen, die für die inhalative, ggf. auch für die intranasale Anwendung geeignet sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Steroide, Antiallergika,

PAF-Antagonisten sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Als Betamimetika:

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibutterol

Pirbuterol

Procaterol

Reprotoerol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Als PAF-Antagonisten:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

Die Wirkstoffe können auch kombiniert werden, z.B.
Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetica
plus Antiallergika.

Beispiele für erfindungsgemäße Zubereitungen (Angabe in Gewichtsprozent):

1.) 0,10 % Oxitropiumbromid	2.) 0,3 % Fenoterol
0,01 % Sojalecithin	0,1 % Sojalecithin
4,0 % Pentan	10,0 % Pentan
95,89 % TG 227	70,0 % TG 227
	19,6 % TG 134a
3.) 0,1 % Ipratropiumbromid	4.) 0,3 % Fenoterol
0,1 % Sojalecithin	0,1 % Sojalecithin
25,0 % Pentan	30,0 % TG 11
10,1 % TG 227	49,6 % TG 134a
64,7 % TG 134a	20,0 % TG 227
5.) 1,5 % Dinatrium- cromoglicat	6.) 0,3 % Salbutamol
0,1 % Tween 20	0,2 % Span 85
97,0 % TG 227	20,0 % Pentan
1,4 % Butan	30,0 % TG 227
	49,5 % TG 134a
7.) 0,15 % Fenoterol	8.) 0,1 % Ipratropium- bromid
0,06 % Ipratropium- bromid	0,1 % Sojalecithin
0,10 % Sojalecithin	20,3 % TG 125
40,00 % TG 11	25,5 % TG 152a
39,69 % TG 134a	54,0 % TG 227
20,00 % TG 227	

Patentansprüche

1. Treibgasmischungen aus zwei oder mehr Komponenten, die mindestens ein niederes teilfluoriertes Alkan und gegebenenfalls eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, niederes Alkan und DME enthalten.
2. Treibgasmischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das teilfluorierte niedere Alkan eine Verbindung aus der Gruppe 1,1-Difluorethan, 1,1,1,2-Tetrafluorethan, Pentafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und das niedere Alkan, Propan, Butan oder Pentan ist.
3. Treibgasmischungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen oberflächenaktiven Stoff enthalten.
4. Treibgasmischungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Phospholipid, ein Sorbitanester mit einer höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäure oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure ist.
5. Treibgasmischung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Lecithin, ein Polyoxyethylensorbitanoleat oder Sorbitantrioleat ist.
6. Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von Pulveraerosolen auf der Basis von Treibgasmischungen nach Anspruch 1,2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Steroid,

ein Antiallergikum oder einen PAF-Antagonisten oder eine Kombination solcher Verbindungen enthalten.

7. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,
daß als Betamimetikum

Bambuterol

Bitolterol

Carbuterol

Clenbuterol

Fenoterol

Hexoprenalin

Ibuterol

Pirbuterol

Procaterol

Reprotoerol

Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)- 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol

als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

als Antiallergikum:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

als PAF-Antagonisten:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

verwendet wird.

8. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und eines der in Anspruch 6 genannten Anticholinergika umfaßt.
9. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und Dinatriumcromoglicat umfaßt.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe

eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten enthält.

11. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe Dinatriumcromoglicat und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten umfaßt.
12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Methoden mikronisierte Arzneimittelwirkstoffe in einer verflüssigten Treibgasmischung nach Anspruch 1,2, 3 oder 4 suspendiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00177

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. ⁵ C 09 K 3/30 A 61 K 9/72

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	C 09 K; A 61 K

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P,X	EP, A; 0384371 (HOECHST) 29 August 1990 see page 2, lines 3 - 24; claims 1-3; examples 1-4	1-5
Y	EP, A, 0247608 (RICHARDSON-VICKS) 02 December 1987 see page 3, lines 42 - 54; claims 1-4	1-5, 7
Y	WO, A, 8707502 (PHARES PHARMACEUTICAL RESEARCH N.V.) 17 December 1987 see page 3, lines 32-35 see page 4, lines 1-2; claims; table 4, page 17	1-5, 7

* Special categories of cited documents:¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition, or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

26 March 1991 (26.03.91)

Date of Mailing of this International Search Report

27 May 1991 (27.05.91)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

SA 44133

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

15/05/91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0384371	29-08-90	DE-A-	3905726	30-08-90
EP-A-0247608	02-12-87	US-A- AU-B- AU-A- JP-A-	4778674 589341 7343387 62288679	18-10-88 05-10-89 03-12-87 15-12-87
WO-A-8707502	17-12-87	EP-A- JP-T-	0309464 1502979	05-04-89 12-10-89

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
Int.Kl. 5 C09K3/30 ; A61K9/72

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Sachgebiete		Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷
Klassifikationssystem		Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C09K ; A61K	

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P, X	EP, A, 0384371 (HOECHST) 29 August 1990 siehe Seite 2, Zeilen 3 - 24; Ansprüche 1-3; Beispiele 1-4 ---	1-5
Y	EP, A, 0247608 (RICHARDSON-VICKS) 02 Dezember 1987 siehe Seite 3, Zeilen 42 - 54; Ansprüche 1-4 ---	1-5, 7
Y	WO, A, 8707502 (PHARES PHARMACEUTICAL RESEARCH N.V.) 17 Dezember 1987 siehe Seite 3, Zeilen 32 - 35 siehe Seite 4, Zeilen 1 - 2; Ansprüche; Tabelle 4, Seite 17 ---	1-5, 7

⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- ¹⁰ "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- ¹⁰ "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- ¹⁰ "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- ¹⁰ "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- ¹⁰ "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

¹⁰ "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

¹⁰ "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

¹⁰ "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

¹⁰ "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

1 26. MAERZ 1991

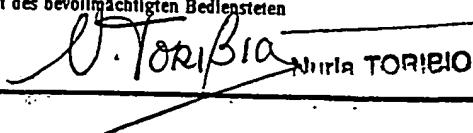
Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

27. 05. 91

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

 Maria TORIBIO

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

SA 44133

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15/05/91

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0384371	29-08-90	DE-A-	3905726	30-08-90
EP-A-0247608	02-12-87	US-A- AU-B- AU-A- JP-A-	4778674 589341 7343387 62288679	18-10-88 05-10-89 03-12-87 15-12-87
WO-A-8707502	17-12-87	EP-A- JP-T-	0309464 1502979	05-04-89 12-10-89